



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
CURSO DE MEDICINA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ESCORE DE GLEASON E ESTADIAMENTO,
MARGENS CIRÚRGICAS LIVRES E IDADE EM PACIENTES COM
ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA SUBMETIDOS À
PROSTATECTOMIA RADICAL**

ADRIANA SCHMIDT

Passo Fundo, RS

2018

Adriana Schmidt

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ESCORE DE GLEASON E ESTADIAMENTO,
MARGENS CIRÚRGICAS LIVRES E IDADE EM PACIENTES COM
ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA SUBMETIDOS
À PROSTATECTOMIA RADICAL**

Trabalho de conclusão de curso de graduação
apresentado à Faculdade de Medicina da
Universidade Federal da Fronteira Sul como
requisito parcial para a obtenção do título de
Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Nicolas Almeida Leal da Silva

Passo Fundo, RS

2018

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Schmidt, Adriana

ASSOCIAÇÃO ENTRE ESCORE DE GLEASON E ESTADIAMENTO,
MARGENS CIRÚRGICAS LIVRES E IDADE EM PACIENTES COM
ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA SUBMETIDOS À PROSTATECTOMIA
RADICAL / Adriana Schmidt. -- 2018.

1 f.

Orientador: Nicolas Almeida Leal da Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Medicina, Passo Fundo, RS , 2018.

1. Medicina. 2. Urologia. 3. Cirurgia oncológica. 4.
Patologia. 5. Adenocarcinoma de próstata. I. Silva,
Nicolas Almeida Leal da, orient. II. Universidade
Federal da Fronteira Sul. III. Título.

Elaborada pelo sistema de Geração Automática de Ficha de Identificação da Obra pela UFFS com
os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Adriana Schmidt

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ESCORE DE GLEASON E ESTADIAMENTO,
MARGENS CIRÚRGICAS LIVRES E IDADE EM PACIENTES COM
ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA SUBMETIDOS À
PROSTATECTOMIA RADICAL**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado à Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Aprovado em: 26 de Novembro de 2018

BANCA EXAMINADORA

NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA

Orientador – Médico urologista - Serviço Avançado em Urologia (SAU) /Passo Fundo -RS /Docente do Curso de Medicina – UFFS/ Preceptor em Urologia do Programa de Residência Médica em Cirurgia Geral da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) - Hospital da Cidade de Passo Fundo (HCPF) - Passo Fundo - RS

CLÁUDIO MIGUEL PINTO MORALES

Médico Urologista /Docente do Curso de Medicina – IMED/PF/Preceptor em Urologia do Programa de Residência Médica em Cirurgia Geral da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) - Hospital da Cidade de Passo Fundo (HCPF) - Passo Fundo - RS

LIEVERSON AUGUSTO GUERRA

Médico Oncologista Clínico / Hematologista / Docente de Medicina Interna: Oncologia Hematologia – UFFS-PF/ Médico do Serviço de Oncologia do HSVP/Mestre em Ciências Médicas – UFRGS/Doutorando: Medicina e Ciências da Saúde – PUCRS/Membro da American Society of Clinical Oncology - ASCO

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, gostaria de agradecer a minha família. Especialmente, meus pais que sempre me apoiaram em todos os momentos que eu precisei durante a minha vida e que entenderam meus momentos de ausência. Meu marido, Ricardo, e meus filhos, Solano e Caetana, que foram fundamentais para que eu chegasse até aqui. Meu infinito agradecimento pelo apoio, amor, paciência, compreensão e parceria durante esse período.

Agradeço à Direção, coordenação e assim, estendo o agradecimento a todos os funcionários desta instituição, que sempre acreditaram nesse grande projeto que foi a implantação do curso de Medicina - Campus UFFS/PF e que trabalharam sempre com muito empenho para que esse projeto desse certo.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Nicolas Almeida Leal da Silva, por ter aceitado o desafio para orientação deste TCC. Por ter sido cirúrgico nos apontamentos e nas correções feitas durante a confecção deste trabalho. Certamente uma referência que inspira positivamente minhas escolhas dentro da carreira médica.

Aos demais professores que passaram pelo nosso caminho durante esses anos e que transmitiram seus conhecimentos de forma brilhante e inspiradora, meu muito obrigada.

Aos professores Dr. Lieverson Augusto Guerra e Dr. Cláudio Miguel Pinto Morales, profissionais que admiro muito, por terem aceitado o convite para serem banca de avaliação do TCC, agradeço imensamente.

Agradeço também aos professores Ivana e Gustavo, responsáveis pelas disciplinas de TCC I e II, pelo auxílio na elaboração deste TCC.

Finalmente, agradeço ao Instituto de Patologia de Passo Fundo (IPPF) por ter disponibilizado sua estrutura para que eu pudesse realizar a coleta dos dados.

EPIÍGRAFE

”...se antes de cada ato nosso, nos puséssemos a prever todas as consequências dele, a pensar nelas a sério, primeiro as imediatas, depois as prováveis, depois as possíveis, depois as imagináveis, não chegaríamos sequer a mover-nos de onde o primeiro pensamento nos tivesse feito parar.”

José Saramago

“Se você quiser praticar o mal, a ciência pode lhe prover as mais poderosas armas; mas igualmente, se você desejar fazer o bem, a ciência também lhe põe nas mãos as mais poderosas ferramentas. A escolha é sua.”

Richard Dawkins

RESUMO INDICATIVO

Este trabalho foi desenvolvido como requisito obrigatório das disciplinas de Trabalho de conclusão de curso I e II e foi elaborado de acordo com as normas do Regulamento do Trabalho de Conclusão de Curso – TCC da Universidade Federal da Fronteira Sul, Campus Passo Fundo.

Este volume de TCC (trabalho de conclusão de curso) é composto por projeto de pesquisa, relatório, parecer do CEP (comitê de ética e pesquisa) da UFFS e um artigo.

O projeto de pesquisa foi desenvolvido na disciplina de TCC1, elaborado pela acadêmica do Curso de Medicina Adriana Schmidt, sob orientação do professor Dr. Nicolas Almeida Leal da Silva e sob supervisão dos professores responsáveis pela disciplina, Ivana Loraine Lindeman e Gustavo Olszanski Acrani. O projeto foi submetido ao CEP/UFFS no início deste ano (2018) e a coleta de dados foi iniciada assim que o parecer foi favorável à sua execução.

A coleta de dados foi realizada junto ao Instituto de Patologia de Passo Fundo no mês de agosto de 2018. Após a coleta e tabulação dos dados foi feita a análise para posterior produção do artigo. Na disciplina de TCC2 foram elaborados o artigo e este volume final de TCC.

Palavras-chave: Pesquisa em saúde, Medicina, trabalho de conclusão de curso

ABSTRACT

This work was developed as a compulsory requirement of the course subjects and was elaborated according to the rules of the Course Completion Work - of the Universidade Federal da Fronteira Sul/Campus Passo Fundo.

This volume is a research project, report, opinion of the CEP (ethics and research committee) of UFFS and an article.

The research project was developed in the discipline of TCC I, prepared by Adriana Schmidt's Medicine Course, directed by Professor Nicolas Almeida Leal da Silva and under the supervision of the professors responsible for the discipline, Ivana Loraine Lindeman and Gustavo Olszanski Acrani. The project was submitted to CEP / UFFS

earlier this year (2018) and data collection was started as soon as the opinion was favorable to its execution.

Data collection was carried out at the Pathology Institute of Passo Fundo in August, 2018. After the data were collected and tabulated, the analysis was done for later production of the article. In the subject of TCC II the article and this final volume of TCC were elaborated.

Keywords: Health research, Medicine

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CaP	Câncer de Próstata
GS	Gleason Score (Escore de Gleason)
EG	Escore de Gleason
HCPF	Hospital da Cidade de Passo Fundo
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IPPF	Instituto de Patologia de Passo Fundo
ISUP	Sociedade Internacional de Patologia Urológica
MC +	Margem cirúrgica positiva
MC –	Margem cirúrgica negativa
OMS	Organização Mundial da Saúde
PSA	Prostate Specific Antigen (Antígeno Prostático Específico)
PSAt	Antígeno prostático específico total pré-operatório
RBq	Recidiva bioquímica
RP	Prostatectomia radical
SG	Sobrevida global
TNM	Tumor, Linfonodos e Metástases

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. DESENVOLVIMENTO.....	11
2.1 PROJETO DE PESQUISA.....	11
2.1.1 RESUMO	11
2.1.2 TEMA	12
2.1.3 PROBLEMA	12
2.1.4 HIPÓTESES	12
2.1.5 OBJETIVOS	12
2.1.5.1 Objetivo geral.....	12
2.1.5.2 Objetivos específicos.....	12
2.1.6 JUSTIFICATIVA	13
2.1.7 REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
2.1.8 METODOLOGIA	20
2.1.8.1 Tipo de estudo	20
2.1.8.2 Local e período de realização	20
2.1.8.3 População e amostragem.....	20
2.1.8.4 Variáveis e instrumentos de coleta de dados	20
2.1.8.5 Análise estatística dos dados	21
2.1.8.6 Aspectos éticos	21
2.1.9 RECURSOS.....	22
2.1.10 CRONOGRAMA.....	23
2.1.11 REFERÊNCIAS.....	24
2.1.12 APÊNDICES	29
2.1.12.1 APÊNDICE 1	29
2.1.12.2 APÊNDICE 2	30
2.1.12.3 APÊNDICE 3:.....	32
2.1.12.4 APÊNDICE 4	33
2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA.....	34
3. ARTIGO CIENTÍFICO.....	36
4. ANEXOS.....	46
4.1 Anexo 1.....	46
4.2 Anexo 2.....	49
4.3 Anexo 3.....	50

1. INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma de próstata passou a ser sinônimo de câncer de próstata (CaP) devido a sua predominância (mais de 95% dos casos), e representa um problema de saúde pública. No Brasil o CaP é atualmente a neoplasia maligna mais frequente nos homens, perdendo apenas para o câncer de pele não melanoma, e a segunda causa de mortalidade por câncer no sexo masculino (INCA, 2016). No mundo é a terceira neoplasia mais frequente em homens, ficando atrás também do câncer de pulmão. Sua frequência é maior em países desenvolvidos, com aproximadamente 70% dos casos diagnosticados em regiões mais desenvolvidas, talvez pelo estilo de vida ou porque nesses países a expectativa de vida é maior ou pelo maior emprego do rastreamento nessas regiões, proporcionando o diagnóstico de um maior número de casos. Na Europa, a incidência é de 124 casos/1000 homens (FERLAY *et al.*, 2012). Nos Estados Unidos, segundo estimativas do National Cancer Institute, eram esperados 161.360 novos casos e 26.730 mortes por CaP em 2017, representando 28% dos cânceres no homem; ocupa a 15ª posição em mortes por câncer em homens, representando cerca de 6% do total de mortes por câncer no mundo (SIEGEL *et al.*, 2017).

Para o Brasil, para 2016 e 2017, foram estimados 61.200 casos novos de câncer de próstata, o que corresponde a um risco estimado de 61,82 casos novos a cada 100 mil homens (INCA, 2016). O aumento da expectativa de vida, a melhoria e a evolução dos métodos diagnósticos, principalmente pelo rastreamento por meio do teste do antígeno prostático específico (PSA) sérico e toque retal, podem explicar o crescimento das taxas de incidência ao longo dos anos no país.

Os maiores fatores de risco identificados para o câncer de próstata são: idade, história familiar de câncer e etnia/cor da pele. Desses, a idade é o único fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento do câncer de próstata. A maioria dos cânceres de próstata é diagnosticada em homens acima dos 65 anos.

A sobrevida livre da doença depende de alguns fatores prognósticos, como a extensão da patologia no momento do diagnóstico, que pode ser avaliada pelo estadiamento do tumor nesta fase. Para isso pode-se utilizar a Classificação dos Tumores Malignos (TNM) para avaliar a extensão de cada tipo de câncer. Quanto mais precoce for o diagnóstico e menos extenso o tumor se apresentar, confinados à próstata por exemplo, tanto melhor será o prognóstico.

Em relação à sua relevância, os fatores prognósticos têm sido divididos em três grupos distintos: essenciais, adicionais e promissores. Essenciais são os fatores fundamentais para a tomada de decisão em relação ao tratamento. São atualmente considerados essenciais na

avaliação prognóstica da doença: o estadiamento, o escore de Gleason e o PSA. A combinação destas três variáveis determina uma melhor capacidade de prognóstico do que a análise de qualquer uma delas isoladamente. O escore de Gleason é o único que isolado pode auxiliar na avaliação prognóstica do paciente (PARTIN *et al.*, 1997). Os fatores adicionais e promissores apesar de permitirem um refinamento na análise dos resultados não são utilizados no processo de seleção do tratamento (POTTER *et al.*, 2001).

Outros fatores prognósticos são lateralidade da lesão, presença de invasão neoplásica capsular, angiolinfática e extra prostática, margens cirúrgicas livres ou comprometidas e presença de metástases em linfonodos regionais ou a distância. O antígeno sérico da próstata específico (PSA), a classificação TNM (T: tumor, N: linfonodos comprometidos, M: metástase) e o escore de Gleason são parâmetros prognósticos bem estabelecidos que prevêm o resultado clínico dos pacientes. O sistema de graduação de Gleason tem se mostrado como uma importante ferramenta para predizer a evolução dos pacientes com neoplasia de próstata. Por exemplo, escores de Gleason altos estão associados com maiores taxas de recorrência bioquímica e mortes por câncer de próstata.

A sobrevida livre da doença, portanto, está diretamente associada à doença restrita à próstata (sem comprometimento capsular), sem invasão angiolinfática ou metástase à distância, à Escore de Gleason baixo e ao baixo grau de diferenciação celular do tumor. Assim, a escolha do tratamento depende dessas variáveis e também das condições gerais do paciente (CARVER *et al.*, 2006).

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 PROJETO DE PESQUISA

2.1.1 RESUMO

Introdução: O Câncer de próstata é uma das neoplasias malignas mais frequentes em homens, mais comum entre a sexta e a oitava décadas de vida e é a segunda causa de morte por câncer no sexo masculino, perdendo apenas para o câncer de pele não melanoma. O escore de Gleason representa o fator prognóstico mais importante na avaliação desses tumores. Outras características histopatológicas do tumor, como invasão angiolinfática ou extraprostática, estadiamento e margens cirúrgicas livres podem também ser correlacionadas com o prognóstico da doença. Portanto, definir quais fatores prognósticos são capazes de estabelecer tempo de sobrevida livre de doença e/ou um melhor prognóstico facilita a tomada de decisão sobre quais tratamentos poderão ser usados para cada paciente. **Objetivos:** Avaliar a associação entre o

escore de Gleason e fatores prognósticos, como estadiamento, margens cirúrgicas livres, invasão angiolinfática, extensão extraprostática e idade em casos de adenocarcinoma prostático em pacientes submetidos a prostatectomia radical. **Material e método:** O estudo avaliará os anatomopatológicos de peças de prostatectomia radical provenientes do Instituto de Patologia de Passo Fundo entre 02 de janeiro 2007 e 31 de dezembro de 2017. Em cada caso serão determinados os seguintes dados: idade, estadiamento, escore de Gleason, grau de diferenciação, presença de invasão capsular, invasão linfática e extensão extra prostática. Será usado o teste do qui-quadrado para verificar a associação entre as variáveis, considerando um nível de significância menor que 5%.

***Palavras-chave:** câncer de próstata, estadiamento, escore de Gleason, margens cirúrgicas livres e idade.*

2.1.2 TEMA

Associação entre Escore de Gleason e parâmetros histopatológicos no adenocarcinoma de próstata.

2.1.3 PROBLEMA

Existe relação entre Escore de Gleason e estadiamento, margens cirúrgicas livres e idade no adenocarcinoma de próstata?

2.1.4 HIPÓTESES

Quanto maior o valor obtido do escore de Gleason, maior o estadiamento.

Quanto maior o escore de Gleason maior é a probabilidade de acometimento de margens cirúrgicas, invasão extracapsular e/ou comprometimento da vesícula seminal.

Quanto maior a idade, maior o escore de Gleason, maior o estadiamento e maior a probabilidade de margens cirúrgicas comprometidas.

2.1.5 OBJETIVOS

2.1.5.1 Objetivo geral

Estabelecer a associação entre escore de Gleason e fatores prognósticos como estadiamento, margens cirúrgicas livres e idade em pacientes com adenocarcinoma de próstata submetidos à prostatectomia radical.

2.1.5.2 Objetivos específicos

Descrever as informações dos anatomopatológicos dos pacientes com adenocarcinoma de próstata submetidos à prostatectomia radical

Analisar o escore de Gleason e sua relação com estadiamento e margens livres nas peças cirúrgicas.

Analisar a relação da idade dos pacientes submetidos à prostatectomia radical com os fatores prognósticos estadiamento, escore de Gleason e margens cirúrgicas.

2.1.6 JUSTIFICATIVA

A importância do presente estudo se deve ao fato de o câncer de próstata ser a segunda neoplasia mais comum na população masculina após a sexta década de vida ficando atrás apenas dos tumores de pele não melanoma; é a sexta causa de mortalidade câncer específica no mundo nesta mesma população. É uma enfermidade de grande impacto social e, com o aumento e envelhecimento da população mundial, será responsável por cerca de 1,7 milhões de novos casos com projeção de cerca de 499.000 novos óbitos por volta de 2030 (FERLAY *et al.*, 2012).

O prognóstico dos pacientes com diagnóstico de câncer de próstata está associado a parâmetros histopatológicos, como escore de Gleason, estadiamento, grau histológico, e estado das margens cirúrgicas, assim como a idade do paciente. Para pacientes submetidos a prostatectomia radical, obtém-se informações adicionais da amostra patológica, e isso constitui a base para o estadiamento patológico. Quando o estadiamento patológico revela características de prognóstico importantes (maior grau de Gleason, extensão extraprostática, envolvimento de vesículas seminais ou envolvimento de linfonodos) pode ser recomendada terapia adicional. Portanto definir quais os fatores prognósticos são capazes de estabelecer tempo de sobrevida livre de doença e/ou um melhor prognóstico em casos de CaP facilita a tomada de decisão sobre quais tratamentos poderão ser usados para cada paciente, ou seja, permite ao médico estabelecer a conduta que poderá trazer mais benefício aos pacientes com CaP.

2.1.7. REFERENCIAL TEÓRICO

A incidência do câncer cresce no Brasil como em todo o mundo, em uma velocidade que acompanha o envelhecimento populacional decorrente do aumento da expectativa de vida. O câncer de próstata é atualmente a neoplasia mais frequente nos homens, perdendo apenas para o câncer de pele não melanoma, e a segunda causa de mortalidade por câncer no sexo masculino (FERLAY *et al.*, 2012). O aumento observado nas taxas de incidência do câncer de próstata pode ser parcialmente justificado pela evolução dos métodos diagnósticos, pela melhoria na qualidade dos sistemas de informação do país e pelo aumento na expectativa de vida do brasileiro (INCA, 2016).

Em 2015, houve 17,5 milhões de casos de câncer em todo o mundo e 8,7 milhões de mortes. Entre 2005 e 2015, os casos de câncer aumentaram 33%, com o envelhecimento da população contribuindo com 16%, crescimento populacional 13% e mudanças nas taxas específicas de idade contribuindo com 4%. Para os homens, o câncer mais comum em todo o mundo foi câncer de próstata (1,6 milhão de casos) (GLOBAL BURDEN, 2017). Segundo dados do INCA 2016, o câncer de próstata ocupa a 15ª posição em mortes por câncer, em homens, representando cerca de 6% do total de mortes por câncer no mundo.

De acordo com o Global Burden of Disease Cancer Collaboration (2017), em 2015 ocorreram 1,6 milhões de casos de câncer de próstata com 366 000 óbitos. O CaP foi o câncer com maior incidência para homens em 103 países ou territórios e a principal causa de morte por câncer em homens em 29 países. O aumento das taxas de incidência, juntamente com o envelhecimento e o crescimento da população, levou a um aumento de 66% nos casos de câncer de próstata desde 2005 (974 000 em 2005, 1,6 milhão em 2015). Trinta e quatro por cento desse aumento podem ser atribuídos a uma mudança nas taxas específicas de idade. (GLOBAL BURDEN, 2017).

No Brasil estimam-se 61.200 casos novos de câncer de próstata para os anos de 2016 e 2017. Esses valores correspondem a um risco estimado de 61,82 casos novos a cada 100 mil homens. Pode ser considerado um câncer de bom prognóstico se for diagnosticado precocemente e tratado apropriadamente tem alto índice de cura. No Brasil, em 2013, ocorreram quase 14 mil mortes por câncer de próstata. A sobrevida em cinco anos para o câncer de próstata é considerada boa, entretanto existe uma ampla variação no mundo. Alguns países da América do Sul, Ásia e Europa tiveram um aumento de 10 a 20% na sobrevida ao longo da última década. Por outro lado, países como a Tailândia ainda apresentam sobrevida baixa, em torno de 60%. O Brasil apresenta sobrevida de próstata em cinco anos acima de 95% para o período de 2005 a 2009. (INCA, 2016).

O prognóstico no CaP está relacionado com o estágio da doença ao diagnóstico, com o tipo de câncer (existem alguns tipos mais agressivos que outros) e com o estado geral do paciente. No CaP os quatro fatores com maior importância no prognóstico são o estadiamento, o grau histológico (escore de Gleason), a idade e o antígeno prostático específico (PSA) sérico. Há outros fatores que podem influenciar a evolução da doença e permitem uma melhor análise dos resultados, porém não são normalmente utilizados no processo de seleção do tratamento, como por exemplo, os dados dos anátomopatológico das peças provenientes de prostatectomia radical. Estes são utilizados para tomar decisões relativas à necessidade de terapias adjuvantes e para estabelecer o prognóstico dos casos individuais.

No diagnóstico final são determinados o tipo histológico, o escore de Gleason, a localização do tumor (unilateral, bilateral), a quantidade da próstata acometida pelo tumor, a presença ou ausência de extensão extraprostática e sua localização, a presença de invasão das vesículas seminais e de invasão angiolinfática, bem como o estado das margens cirúrgicas e o estadiamento anátomopatológico (pTNM).

Na peça de prostatectomia radical, o escore de Gleason (EG) é o fator prognóstico isolado mais relevante, preditor do comportamento clínico e da resposta à terapêutica. Classificam-se os padrões histológicos de acordo com a extensão de diferenciação glandular e o padrão de crescimento no estroma prostático. Atualmente utiliza-se o sistema de Gleason modificado pela Sociedade Internacional de Patologia Urológica. Essas modificações ao longo das últimas décadas tentaram melhorar a correlação entre a biópsia e a soma de Gleason da prostatectomia radical e melhor estratificar os pacientes para prever resultados clínicos. O escore de Gleason (EG) é um importante parâmetro patológico para a estratificação de risco e a tomada de decisão terapêutica em pacientes com câncer de próstata (HELPAP *et al.*, 2015). Além do EG, o volume do tumor, invasão vascular, extensão do tumor através da cápsula da próstata e invasão à vesícula seminal podem ser fatores prognósticos válidos para a progressão e sobrevivência da doença (WEIN *et al.*, 2011).

O EG foi descrito inicialmente na década de 60 por Ronald F. Gleason, é uma análise anatomopatológica a partir de tecido prostático obtido por cirurgia ou biópsia e é o padrão de classificação histológica utilizado internacionalmente. Para o cálculo do EG o patologista utiliza um sistema de graduação que se baseia na avaliação da arquitetura da neoplasia, usando números de 1 a 5 baseados em quanto as células cancerígenas se parecem com o tecido prostático normal sob o microscópio. Esses valores de 1 a 5 são denominados pontuação ou graduação de Gleason. O grau de Gleason 1 representa tecido cancerígeno muito semelhante ao tecido prostático normal, é caracterizado por lesão neoplásica bem diferenciada, bem delimitada, formada por glândulas arredondadas, uniformes e bem formadas, com mínima infiltração do parênquima adjacente. O grau 2 consiste em lesão neoplásica com mínima infiltração da periferia, com glândulas menos uniformes e mais espaçadas. O grau 3 é o mais frequente e caracteriza-se por glândulas pequenas, bem formadas, que infiltram o estroma por entre os pequenos ácinos e ductos prostáticos. O grau 4 é pobremente diferenciado e exibe fusão celular glandular, glândulas malformadas e padrão cribiforme. O grau 5 representa células que apresentam padrões de crescimento muito anormais, não apresentam diferenciação glandular, ou seja, são células indiferenciadas. O grau 5 é formado por células formando cordões ou

blocos sólidos e apresentam o pior prognóstico (PIERORAZIO *et al.*, 2013) (LOEB *et al.*, 2012).

O EG é obtido através da soma das duas graduações de Gleason mais abundantes na amostra. Soma-se, portanto, o padrão arquitetural mais prevalente (primário) com o segundo padrão mais prevalente (secundário). Sendo assim, o escore é baseado em dois padrões: o primeiro, chamado de grau de Gleason primário representa a maior parte do tumor (deve ser maior que 50% do padrão total observado); o segundo - grau secundário - está relacionado com a minoria do tumor (deve ser menos que 50%, mas no mínimo 5% do padrão total do câncer observado). Estes escores são então somados para se obter o escore final de Gleason. Desta forma teríamos EG variando de 2 (1+1) a 10 (5+5). São considerados tumores de baixo grau, portanto de bom prognóstico, os que recebem somatório entre 2 e 6. Tumores de grau intermediário recebem somatório de 7 e os tumores de alto grau recebem somatório entre 8 e 10 (EPSTEIN *et al.*, 2005).

Escore de Gleason com valores de 8 a 10 têm mais chance de recorrência após tratamento primário, assim como maior letalidade pelo câncer; já o Gleason 7 compreende um grupo heterogêneo, pois, quando decorre de 4 + 3, associa-se ao grupo de Escore de Gleason mais alto e, quando decorre de 3 + 4, ao grupo de EG mais baixo. Os escores de Gleason de 2 a 6 estão relacionados a um melhor prognóstico (PIERORAZIO *et al.*, 2013).

A avaliação diagnóstica pré-tratamento no paciente portador de câncer de próstata, assim como a estratificação desses pacientes em grupos de risco para recorrência da doença após prostatectomia ou radioterapia é realizada através da combinação dos três fatores prognósticos: PSA, escore de Gleason e estadiamento TNM. Desta maneira, após o diagnóstico do CaP avalia-se a gravidade e a extensão da doença através do estadiamento, que identifica se o tumor está confinado à glândula prostática ou se já ultrapassou os seus limites, se estendendo para cápsula e vesículas, ou apresentando metástases em linfonodos e à distância, usualmente os ossos. Os tratamentos com intenção curativa estão usualmente relacionados com complicações importantes. Por isso é fundamental selecionar os casos que tenham chance de cura, ou seja, aqueles com tumor restrito à próstata. (EPSTEIN *et al.*, 2005).

O sistema TNM é o método mais comum de estadiar o câncer de próstata. A sigla que dá o nome ao sistema TNM representa os três grandes grupos que são avaliados no estadiamento: o tumor, os linfonodos e a metástase à distância. Ele pode ser clínico, designado pela letra “c” ou patológico, designado pela letra “p”. O estadiamento clínico utiliza como parâmetros o exame dígito-retal da próstata, a avaliação sérica do PSA total, achados histológicos da biópsia prostática e exames de imagem. O estadiamento patológico utiliza-se

apenas dos dados da peça cirúrgica onde podemos avaliar a glândula prostática, vesículas seminais e linfonodos pélvicos (BOSTWICK; MEIERS *et al.*, 2008).

Baixo risco compreendem os estádios T1c (doença clinicamente e radiologicamente não visível) ou T2a (tumor envolvendo até metade de um dos lobos da próstata), PSA \leq 10ng/ml e Gleason \leq 6. Esses pacientes têm taxas acima de 85% de sobrevida livre de recidiva bioquímica em 5 anos. Neste grupo de pacientes, 83% estarão livres da doença em 10 anos.

Risco intermediário engloba o estágio T2b (tumor envolvendo mais da metade de um dos lobos da próstata) ou PSA entre 10 e 20ng/ml ou Gleason 7. Esse grupo tem 50% de sobrevida livre de recidiva bioquímica em 5 anos. Neste grupo de pacientes, 46% estarão livres da doença em 10 anos.

Alto risco inclui os estádios T2c (tumor envolvendo os dois lobos da próstata) ou T3 (tumor se estende além da cápsula prostática) ou T4 (tumor se estende para outras estruturas como bexiga, esfíncter externo, reto, músculos elevadores e parede pélvica) ou PSA $>$ 20ng/ml ou Gleason \geq 8. Neste grupo apenas 29% dos pacientes estarão livres da doença em 10 anos. Possuem 33% de sobrevida livre de recidiva bioquímica em 5 anos (SOBIN; GOSPODAROWICZ; WITHLIND, 2009).

A classificação da 7ª edição da “Union Internationale Contre le Cancer” (UICC) - Tumor Linfonodo Metástase (TNM) - é utilizada para estadiamento (Tabela 1).

ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

T – Tumor primário	
Tx	Tumor não pode ser avaliado
T0	Não há evidencia de tumor
T1	Tumor não diagnosticado clinicamente, não palpável ou visível por meio de exames de imagem
T1a	Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado
T1b	Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado
T1c	Tumor não palpável identificado por biópsia após elevação de PSA. Tumor encontrado em um ou ambos os lobos nas biópsias por agulha, porém não palpável ou visível em exames de imagem
T2	Tumor limitado a próstata. Invasão do ápice da próstata, ou para dentro (não abaixo) da cápsula prostática, não é classificada como T3, mas como T2
T2a	Tumor envolve metade de um dos lobos ou menos
T2b	Tumor envolve mais da metade de um dos lobos
T2c	Tumor envolve os 2 lobos
T3	Tumor se estende através da cápsula prostática
T3a	Extensão extra capsular uni ou bilateral
T3b	Tumor invade vesículas seminais
T4	Tumor fixo ou invade estruturas adjacentes (ex. bexiga, reto, etc.)

N – Linfonodos	
Nx	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase linfonodal
N1	Metástase em linfonodo regional
M – Metástase	
Mx	Metástase não avaliada
M0	Ausência de metástase
M1	Metástase a distância
M1a	Linfonodos não regionais
M1b	Metástase óssea
M1c	Outra localização

Fonte: HEIDENREICH *et al.*; 7ª edição da “Union Internationale Contre le Cancer” (UICC) - Tumor Linfonodo Metástase (TNM)

A presença de invasão extensa de cápsula prostática está associada o maior risco de progressão da doença. Assim como, a extensão extracapsular também implica em redução da sobrevida câncer específica quando comparada a simples invasão focal da cápsula prostática (EPSTEIN *et al.*, 2005). Ao se analisar a sobrevida livre de progressão, Ohori *et al.* encontraram taxas de 65% em 7 anos nos pacientes que apresentavam invasão capsular e Score de Gleason menor ou igual a 6 e taxas de 40% na presença de Escore de Gleason maior ou igual a 7 (BOSTWICK *et al.*, 2008).

A invasão de vesícula seminal é um fator de mau prognóstico com taxas de recidiva bioquímica de PSA que chegam até a 60%. A presença de invasão de vesícula seminal está associada a um prognóstico pior do que a presença de infiltração capsular (EPSTEIN; CARMICHAEL; WALSH, 1993). A invasão de vesícula seminal está associada a valores mais elevados de PSA, estágio clínico mais elevado, pior padrão de diferenciação celular, maior associação com invasão extra prostática e maior incidência de margens cirúrgicas positivas, além de maior taxa de progressão da doença e desenvolvimento de metástases (FREDLAND *et al.*, 2004; BLOOM *et al.*, 2004).

A presença de margens cirúrgicas comprometidas tem impacto adverso no prognóstico do CaP, aumentando de 3 a 7 vezes o risco de progressão tumoral. Margem cirúrgica comprometida estaria associada a outros fatores de mau prognóstico como a presença de escore de Gleason acima de 7 e presença de envolvimento linfonodal. A presença de margens cirúrgicas positivas também aumenta os riscos de recidiva bioquímica de PSA, de recorrência local e a necessidade de tratamento adjuvante (OHORI *et al.*, 2004).

O acometimento linfonodal no câncer de próstata é considerado fator de mau prognóstico. A presença de metástase linfonodal em pacientes com doença clinicamente

localizada tem sido associada maior chance de recidiva bioquímica de PSA e menor sobrevida, pode aumentar o risco de progressão da doença em até 5 vezes. O tempo para recidiva bioquímica de PSA, a chance para progressão para doença sintomática e a mortalidade câncer específica são significativamente afetadas pela presença e o número de linfonodos positivos (DANESHMAND *et al.*, 2004).

As recomendações de tratamento para homens com câncer de próstata localizado são baseadas em estratificação de risco. Homens com CaP de baixo risco que tenham uma expectativa de vida de pelo menos 10 anos podem ser submetidos a prostatectomia radical (RP), radioterapia externa (EBRT), braquiterapia ou vigilância ativa como tratamento inicial. A vigilância ativa pode ser a opção de tratamento para pacientes acima de 75 anos, com tumores de baixo grau histológico e expectativa de vida limitada. Os objetivos do tratamento são prevenir a morte e a incapacidade por CaP, minimizando as complicações relacionadas com as intervenções.

EPIDEMIOLOGIA

Com base no documento *World cancer report 2014* da International Agency for Research on Cancer (Iarc), da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é um problema de saúde pública, especialmente entre os países em desenvolvimento, onde é esperado que, nas próximas décadas, o impacto do câncer na população corresponda a 80% dos mais de 20 milhões de casos novos estimados para 2025. A estimativa mundial, realizada em 2012, pelo projeto Globocan/Iarc, apontou que, dos 14 milhões de casos novos estimados, mais de 60% ocorreram em países em desenvolvimento. Para a mortalidade, a situação agrava-se quando se constata que, dos 8 milhões de óbitos previstos, 70% ocorreram nesses países.

Os tipos de câncer mais incidentes no mundo foram pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão). Nos homens, os mais frequentes foram pulmão (16,7%), próstata (15,0%), intestino (10,0%), estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Em mulheres, as maiores frequências encontradas foram mama (25,2%), intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo do útero (7,9%) e estômago (4,8%) (GLOBOCAN, 2016).

Ainda com base nas informações do projeto Globocan, na região da América Latina e do Caribe, estimou-se, para 2012, a ocorrência de 1,1 milhão de casos novos, exceto câncer de pele não melanoma, sendo os tipos de câncer mais incidentes os de próstata em homens e de mama em mulheres. Dos cerca de 530 mil casos novos de câncer estimados para os homens, o câncer de próstata foi o mais frequente (28,6%).

A estimativa para o Brasil biênio 2016-2017 (INCA, 2016) aponta a ocorrência a ocorrência de cerca de 600 mil novos casos de câncer. O perfil epidemiológico observado assemelha-se ao da América Latina e Caribe, onde os cânceres de próstata (61 mil) em homens e mama (58 mil) em mulheres serão os mais frequentes. Sem contar os casos de câncer de pele não melanoma, o tipo mais frequente em homens é o de próstata (28,6%), semelhante à estimativa mundial.

É fundamental que o monitoramento da morbimortalidade por câncer incorpore-se na rotina da gestão de saúde de modo a tornar-se instrumento essencial para o estabelecimento de ações de prevenção e controle do câncer e de seus fatores de risco.

2.1.8 METODOLOGIA

2.1.8.1 Tipo de estudo

Estudo de Coorte, retrospectiva, descritiva e analítica.

2.1.8.2 Local e período de realização

O estudo será realizado utilizando resultados de exames (anatomopatológicos) obtidos junto ao Instituto de Patologia de Passo Fundo (IPPF), entre janeiro a dezembro de 2018.

2.1.8.3 População e amostragem

População: pacientes portadores de adenocarcinoma de próstata submetidos à prostatectomia radical nos hospitais de Passo Fundo e avaliados pelo serviço de Patologia supracitado.

Amostra: não probabilística, selecionada por conveniência, constituída de pacientes com adenocarcinoma de próstata que tenham realizado o procedimento citado anteriormente e que dispõem dos resultados dos anatomopatológicos, de 02 janeiro de 2007 a 30 dezembro de 2017.

Estima-se que serão incluídos em torno de 500 pacientes.

Critério de inclusão: diagnóstico de adenocarcinoma de próstata localizado e localmente avançado submetidos à prostatectomia radical e qualquer idade.

Crítérios de exclusão: falta de dados nos laudos dos anatomopatológicos.

2.1.8.4 Variáveis e instrumentos de coleta de dados

Junto ao Instituto de Patologia de Passo Fundo será obtido um arquivo em formato PDF, no qual constam os dados referentes ao exame (anatomopatológico) dos pacientes com o

diagnóstico de interesse no período definido para composição da amostra. A partir do arquivo serão coletados os dados dos exames anatomopatológicos a serem disponibilizados pelo referido instituto: grau de diferenciação histológico (Escore de Gleason), estadiamento (TNM), margens cirúrgicas e idade. Será utilizada uma ficha de transcrição (Apêndice 1), para posterior dupla digitação em banco de dados a ser criado no EpiData 3.1 (distribuição livre).

Para fins de análise serão consideradas como variáveis independentes idade e grau de diferenciação histológico (Escore de Gleason) e, como variáveis dependentes, estadiamento (TNM) e margens cirúrgicas.

2.1.8.5 Análise estatística dos dados

A análise estatística deste estudo compreenderá distribuição absoluta e relativa de frequência e análise de associação por meio do teste do qui-quadrado, sendo considerados significativos em nível de 5%. A análise estatística dos dados coletados será realizada no software PSPP (distribuição livre).

2.1.8.6 Aspectos éticos

O estudo seguirá os quatro princípios éticos que norteiam as pesquisas com seres humanos: o princípio da autonomia e dignidade em respeito ao participante; o princípio da beneficência, no qual são ponderados os riscos e benefícios conhecidos e potenciais, tanto individuais quanto coletivos; o princípio da não-maleficência para a garantia de que os dados previsíveis sejam evitados e o princípio da justiça representando a relevância social das pesquisas. Em cumprimento às recomendações da Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de saúde, órgão responsável pelos aspectos legais de pesquisas que envolvem a participação de seres humanos, o presente estudo será encaminhado para ciência e concordância do Hospital da Cidade de Passo Fundo, sendo posteriormente submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira sul e somente após aprovado será colocado em prática.

Considerando a natureza do estudo, o qual apenas analisará dados de anatomopatológicos obtidos junto ao Instituto de Patologia de Passo Fundo será solicitado a dispensa do Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Pois nenhum sujeito participante da pesquisa será exposto a entrevista ou a qualquer tipo de teste físico ou psicológico, ou seja, não haverá contato com os pacientes. Além disso muitos pacientes foram à óbito e/ou não mantêm atendimento regular no serviço de saúde, sendo difícil a obtenção do referido documento. O pesquisador por sua vez garante o sigilo em relação à identidade dos sujeitos pesquisados. Diante disso, a equipe solicita a dispensa de TCLE (Apêndice 2).

Riscos: considerando que os dados serão coletados de exame anatomopatológico, existe o risco mínimo de identificação dos participantes. Visando minimizar esse risco, o nome será substituído por número na ficha de transcrição dos dados. Ainda que caso o risco ocorra, o estudo será interrompido.

Benefícios: devido às características do estudo, não estão previstos benefícios diretos aos participantes, entretanto, como benefícios indiretos à sociedade e futuros pacientes, a partir dos resultados do estudo, o atendimento prestado pelo serviço poderá ser qualificado.

2.1.9 RECURSOS

Todos os custos do presente projeto serão de responsabilidade da equipe de pesquisa.

MATERIAL	QUANTIDADE	VALOR
Folhas A4	1000	R\$ 45,00
Lápis	5	R\$ 15,00
Borracha	2	R\$ 10,00
Caneta	4	R\$ 25,00
Marca-texto	4	R\$ 35,00
Clips	1 cx	R\$10,00
VALOR TOTAL		R\$ 140,00

2.1.10 CRONOGRAMA

ANO	2018										
MÊS	JAN	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV
1	X										
2	X	X	X								
3				X	X	X					
4							X	X			
5									X	X	
6										X	X
7											X

LEGENDA

1. Revisão de Literatura
2. Elaboração do projeto de pesquisa
3. Submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa
4. Coleta de Dados
5. Análise e interpretação dos dados
6. Produção de artigo científico
7. Apresentação do TCC

2.1.11. REFERÊNCIAS

1. ANDRÉN, O et al. **How Well Does the Gleason Score Predict Prostate Cancer Death? A 20-Year Followup of a Population Based Cohort in Sweden.** *The Journal of Urology*, 2016; Volume 175, Issue 4 , 1337 – 1340.
2. ANTUNES, AA; CRIPPA, A; DALL'OGGIO, MF; NESRALLAH, LJ; LEITE, KR; SROUGI, M. **Age impact in clinicopathologic presentation and the clinical evolution of prostate cancer in patients submitted to radical prostatectomy.** *Int Braz J Urol.* 2006 Jan Feb; 32(1):48-55.
3. BERNEY, DM. **Low Gleason score prostatic adenocarcinomas are no longer viable entities.** *Histopathology* 2007. (6) pages 683–690.
4. BLOOM, KD; RICHIE, JP; SCHULTZ, D; RENSHAW, A; SAEGAERT, T; D'AMICO, AV. **Invasion of seminal vesicles by adenocarcinoma of the prostate: PSA outcome determined by preoperative and postoperative factors.** *Urology* 2004, 63(2):333-6.
5. BOSTWICK, DG; MEIERS, I. **Neoplasms of the prostate.** *Urologic surgical pathology.* 2nd Ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2008. 443-579.
6. BUHMEIDA, A; PYRHÖNEN, S; LAATO, M; COLLAN, Y. **Prognostic factors in prostate cancer.** *Diagnostic Pathology.* 2006;1:4.
7. CARVER, BS; BIANCO, FJ; SCARDINO, PT Jr; and EASTHAM, JA. **Long-Term Outcome Following Radical Prostatectomy in Men with Clinical Stage T3 Prostate.** *Cancer, J Urol*, 176 (2006), 564-8.
8. DANESHMAND, S; QUEK, ML; STEIN, JP et al. **Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy:Long-term results.** *J Urol*, 2004; 172:2252-2255.
9. D'AMICO AV, WHITTINGTON R, MALKOWICZ SB et al. **Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer.** *J Clin Oncol* 1999; 17:168-72.
10. EPSTEIN JI; ALLSBROOK WCJ; AMIN MB; EGEVAD LL. **The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma.** *The American journal of surgical pathology*, 2005;29(9):1228–42.

11. EPSTEIN, JI; CARMICHAEL, M; WALSH, PC. **Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumour volume, grade and margins of resection to prognosis.** *J Urol* 1993, 149:1040-1045
12. FERLAY, J; SOERJOMATARAM, I; DIKSHIT, R; ESER, S; MATHERS, C; REBELO, M; PARKIN, DM; FORMAN, D; BRAY, F. **Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.** *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359–86.
13. FERLAY, J; SHIN, HR; BRAY, F; FORMAN, D; MATHERS, C and PARKIN, DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, **Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase.** No. 10. Lyon, France: *International Agency for Research on Cancer*, 2010.
14. FREEDLAND, SJ; ARONSON, WJ; PRESTI, JC; AMLING, CL; TERRIS, M; TROCK, B et al. **Predictors of prostate-specific antigen progression among men with seminal vesicle invasion at the time of radical prostatectomy.** *Cancer* 2004, 15;100(8):1633-8
15. GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION. **Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015.** A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524–548.
16. HEIDENREICH, A; BASTIAN, PJ; BELLMUNT, J; BOLLA, M; JONIAU, S; KWASTF, T; VAN DER MASON, M; MATVEEV, V; WIEGEL, T; ZATTONI, F; MOTTET, N. **EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent—Update 2013.** *European Urology*, 2013. 65 (2014) 124–137.
17. HEIDENREICH, A., et al. **EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer.** *European Urology*, 2014. 65: 467.
18. HELPA, B; RINGLI, D; TONHAUSER, J; POSER, I; BREUL, J; GEVENSLEBEN, H; SEIFERT, H. **The Significance of Accurate Determination of Gleason Score for Therapeutic Options and Prognosis of Prostate Cancer.** *Pathol. Oncol. Res.* 2015.
19. HORWICH, A; PARKER, C; DE REIJE, T; KATAJA, V. **Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi106-14.

20. HUMPHREY, PA. **Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate.** *Modern Pathology* (2004) 17, 292–306 & 2004 USCAP.
21. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA - Brasil).. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil.** Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2015 p. 122.
22. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA - Brasil). **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer.** – Rio de Janeiro: Inca, 2011. 128 p.: il.
23. JANG, TL; YOSSEPOWITCH, O; BIANCO, F and SCARDINO, PT. **Low Risk Prostate Cancer in Men under Age 65: The Case for Definitive Treatment.** *Urol Oncol.* 2007; 25(6): 510-514.
24. JOHANSSON, JE; ANDRÉN, O; ANDERSSON, SO; DICKMAN, PW; HOLMBERG, L; MAGNUSON, A; ADAMI, HO. **Natural history of early, localized prostate cancer.** *JAMA.* 2004; 291(22):2713-19.
25. LIMA, N. G.; SOARES, D. F. G.; RHODEN, E. L. **Importance of prostate-specific antigen (PSA) as a predictive factor for concordance between the Gleason scores of prostate biopsies and radical prostatectomy specimens.** *Clinics, São Paulo,* 2013 v. 68, n. 6, p. 820-824
26. LITWIN, MS; TAN H. **The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. A Review.** *JAMA.* 2017;317(24):2532–2542.
27. LOEB, S.; CARTNER, H.B. **Early Detection, Diagnosis and Staging of Prostate Cancer.** In: KAVOUSSI, L.R.; PARTIN, A.W.; NOVICK, A.; et al. *Campbell-Walsh Urology. Filadélfia: Elservier,* 2012. 10ªed. P.2763-2769
28. MONTIRONI, R; MAZZUCCHELI, R; SCARPELLI, M; LOPEZ-BELTRAN, A; FELLEGGARA, G and ALGABA, F. **Gleason grading of prostate cancer in needle biopsies or radical prostatectomy specimens: contemporary approach, current clinical significance and sources of pathology discrepancies.** *BJU International,* 2005; 95: 1146–1152.
29. MOTTET, N; BELLMUNT, J; BOLLA, M; CORNFORD, P; SANTIS, M. DE; HENRY, A; JONIAU, S; LAM, T; MASON, MD; MATVEEV, V; VAN DER POEL, H.; VAN DER KWAST, TH;

ROUVIÈRE, O; WIEGEL, T; GUIDELINES ASSOCIATES: VAN DEN BERGH, RCN; VAN DEN BROECK, T; VAN CASTEREN, NJ; EVERAERTS, W; MARCONI, L; MOLDOVAN, P. **EAU - ESTRO - SIOG - Guidelines on Prostate Cancer.** *European Association of Urology* 2016. *Prostate Cancer - Update march 2016.*

30. OHORI, M; KATTAN, MW; KOH, H; MARU, N; SLAWIN, KM; SHARIAT, S; MURAMOTO, M; REUTER, VE; WHEELER, TM; SCARDINO, PT. **Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer.** *J Urol.* 2004, May;171(5):1844-9

31. PARTIN, AW; KATTAN, MW; SUBONG, EM; WALSH, PC; WONJJO, KJ; OESTERLIND, JE. **Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional updatge.** *JAMA.*1997; 277: 1445-51

32. PIERORAZIO, PM; WALSH, PC; PARTIN, AW and EPSTEIN, JI (2013), **Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system.** *BJU Int,* 2013. 111: 753–760.

33. POTTER, SR; HORNIGER, W; TINZL, M; BARTSCH, G; PARTIN, AW. **Age, prostate-specific antigen, and digital rectal examination as determinants of the probability of having prostate cancer.** *Urology* 2001; 57:1100-4.

34. SCHRÖDER, FH; HUGOSSON, J; ROOBOL, MJ; TAMMELA, T; ZAPPA, M; el al. **Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up.** *Lancet,* 2014; 384(9959):2027-35.

35. SCHRODER, FH; HUGOSSON, J; ROOBOL, MJ; et al. **Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up,** *N Engl J Med,* 2012, vol. 366 (pg. 981-990)

36. SIEGEL, RL; MILLER, KD e JEMAL, A. (2017), **Cancer statistics, 2017.** *CA: Cancer Journal for Clinicians,* 2017. 67: 7-30.

37. SIEGEL, R. L; MILLER, K. D. and JEMAL, A. (2016), **Cancer statistics, 2016.** *CA: A Cancer Journal for Clinicians,* 2016. 66: 7–30.

38. SOBIN, LH; GOSPODAROWICZ, MK; WITTEKIND. **TNM Classification of Malignant Tumours 7th Edition.** 2009 *Wiley-Blackwell*

39. THOMPSON, I; THRASHER, JB; AUS, G. **Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update.** *J Urol.* 2007; 177:2106-31
40. WEIN, AJ; KAVOUSSI, LR; NOVICK, AC; PARTIN, AW; PETERS, CA; **Campbell-Walsh Urology.** 10th ed. 4th volume. Expert Consult Premium Edition: Enhanced Online Features and Print;2011.

2.1.12 APÊNDICES

2.1.12.1 APÊNDICE 1

TABELA PARA COLETA DE DADOS

ASSOCIAÇÃO ENTRE ESCORE DE GLEASON E ESTADIAMENTO, MARGENS CIRÚRGICAS LIVRES E IDADE EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA SUBMETIDOS À PROSTATECTOMIA RADICAL

Responsável: Adriana Schmidt – Acadêmica Medicina/UFS
Contato: (54) 99958 9200 - adrianaschmidt@gmail.com

[illegible]

2.1.12.2 APÊNDICE 2

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Eu, Nicolas Almeida Leal da Silva, portador do CPF nº 974.973.630-34, Pesquisador responsável pelo projeto “**ASSOCIAÇÃO ENTRE ESCORE DE GLEASON E ESTADIAMENTO, MARGENS CIRÚRGICAS LIVRES E IDADE EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA SUBMETIDOS À PROSTATECTOMIA RADICAL**”, solicito perante este Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa da utilização do **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE** para a coleta de dados, tendo em vista a natureza do estudo, o qual utilizará somente dados obtidos a partir do estudo de material já coletado (anatomopatológicos) com as informações referentes aos pacientes. Sendo que nenhum sujeito participante da pesquisa será exposto a entrevista ou a qualquer tipo de teste físico ou psicológico, ou seja, não haverá contato com os pacientes. Além disso muitos pacientes foram à óbito e/ou não mantêm atendimento regular no serviço de saúde, sendo difícil a obtenção do referido documento. O pesquisador, por sua vez, garante o sigilo em relação à identidade dos sujeitos pesquisados.

Abaixo resumo do trabalho supracitado:

Introdução: O adenocarcinoma prostático é atualmente a neoplasia maligna mais frequente nos homens, perdendo apenas para o câncer de pele não melanoma, comprometendo principalmente da sexta a oitava décadas de vida, e é a segunda causa de mortalidade por câncer no sexo masculino. Algumas características histopatológicas do tumor, como grau de diferenciação, estadiamento, escore de Gleason, margens cirúrgicas livres, bem como idade podem ser correlacionadas com o prognóstico da doença. Portanto definir quais os fatores prognósticos são capazes de estabelecer tempo de sobrevida livre de doença e/ou um melhor prognóstico em casos de câncer de próstata (CaP) facilita a tomada de decisão sobre quais tratamentos poderão ser usados para cada paciente, ou seja, permite ao médico estabelecer a conduta que poderá trazer mais benefício aos pacientes com CaP. **Objetivos:** Estimar a associação entre escore de Gleason e fatores prognósticos como estadiamento, margens cirúrgicas livres e idade em pacientes com adenocarcinoma de próstata submetidos à prostatectomia radical. **Material e método:** O estudo avaliará os anatomopatológicos de peças

provenientes de prostatectomia radical obtidos junto ao Instituto de Patologia de Passo Fundo entre 02 de janeiro 2007 e 30 de dezembro de 2017. Em cada caso serão determinados os seguintes dados: idade, estadiamento, escore de Gleason, grau de diferenciação, presença de invasão capsular, invasão linfática e extensão extra prostática. Será usado o teste do qui-quadrado para verificar a associação entre as variáveis, considerando um nível de significância menor que 5%.

Riscos: considerando que os dados serão coletados de resultado de exame, existe o risco mínimo de identificação dos participantes. Visando minimizar esse risco, o nome será substituído por número na ficha de transcrição dos dados. Ainda que caso o risco ocorra, o estudo será interrompido.

Benefícios: devido às características do estudo, não estão previstos benefícios diretos aos participantes, entretanto, como benefícios indiretos à sociedade e futuros pacientes, a partir dos resultados do estudo, o atendimento prestado pelo serviço poderá ser qualificado.

Nestes termos, me comprometo a cumprir todas as diretrizes e normas reguladoras descritas na Resolução CNS nº 466/12 e suas complementares.

Passo Fundo, ____/____/____

Assinatura do Pesquisador Responsável pelo Projeto

2.1.12.3 APÊNDICE 3:

TERMO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA

Eu _____, na qualidade de responsável pelo **INSTITUTO DE PATOLOGIA DE PASSO FUNDO**, autorizo a realização da pesquisa intitulada **“ASSOCIAÇÃO ENTRE ESCORE DE GLEASON E ESTADIAMENTO, MARGENS CIRÚRGICAS LIVRES E IDADE EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA SUBMETIDOS À PROSTATECTOMIA RADICAL”** a ser conduzida sob a responsabilidade do(s) pesquisador(es) NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA, CPF nº 974.973.630-34 e ADRIANA SCHMIDT, CPF nº 705.405.860-72; DECLARO estar ciente e de acordo com seu desenvolvimento nos termos propostos e me comprometo a fornecer os dados solicitados pelo pesquisador. Esta declaração é válida apenas no caso de haver parecer favorável do Comitê de Ética para a referida pesquisa.

Os pesquisadores acima qualificados se comprometem a:

- 1) Iniciarem a coleta de dados somente após o Projeto de Pesquisa ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.
- 2) Obedecerem às disposições éticas de proteger os participantes da pesquisa, garantindo-lhes o máximo de benefícios e o mínimo de riscos.
- 3) Assegurarem a privacidade das pessoas citadas nos documentos institucionais, bem como garantem que não utilizarão as informações coletadas em prejuízo dessas pessoas e/ou da instituição, respeitando deste modo as Diretrizes Éticas da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, nos termos estabelecidos na Resolução CNS Nº 466/2012, e obedecendo as disposições legais estabelecidas na Constituição Federal Brasileira, artigo 5º, incisos X e XIV e no Novo Código Civil, artigo 20.

Passo Fundo, _____ de _____ de 2017.

Assinatura

2.1.12.4 APÊNDICE 4

SOLICITAÇÃO AO INSTITUTO DE PATOLOGIA DE PASSO FUNDO PARA UTILIZAÇÃO DOS ANATOMOPATOLÓGICOS DE PEÇAS CIRÚRGICAS PROVENIENTES DE PROSTATECTOMIA RADICAL DOS HOSPITAIS DE PASSO FUNDO

Eu, Nicolas Almeida Leal da Silva, portador do CPF nº 974.973.630-34, Pesquisador responsável pelo projeto **“ASSOCIAÇÃO ENTRE ESCORE DE GLEASON E ESTADIAMENTO, MARGENS CIRÚRGICAS LIVRES E IDADE EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA SUBMETIDOS À PROSTATECTOMIA RADICAL”**, solicito ao Instituto de Patologia de Passo Fundo os anatomopatológicos das peças cirúrgicas provenientes de prostatectomia radical provenientes de pacientes com adenocarcinoma de próstatas submetidos à prostatectomia radical nos hospitais de Passo Fundo.

Nestes termos, me comprometo a cumprir todas as diretrizes e normas reguladoras descritas na Resolução CNS nº 466/12 e suas complementares.

Passo Fundo, ____/____/____

Assinatura do Pesquisador Responsável pelo Projeto

2.2. RELATÓRIO DE PESQUISA

Este volume de TCC foi elaborado em três etapas. A primeira parte foi a elaboração do projeto de pesquisa realizado dentro da disciplina de TCC 1 no nono semestre. A segunda etapa consistiu na submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFFS. A terceira etapa compreendeu a coleta e análise dos dados e a elaboração do artigo científico.

A submissão ao CEP/UFFS foi realizada em Abril/2018 no decorrer do décimo semestre. Após a aprovação do CEP, que aconteceu em Julho de 2018, foi realizada a coleta e a análise dos dados, bem como a produção do artigo. Isso ocorreu dentro da disciplina de TCC 2 no décimo primeiro semestre.

Quando da elaboração do projeto de pesquisa, conversei com a responsável pelo Instituto de Patologia de Passo Fundo (IPPF) que se mostrou muito solícita e prestativa. Ela me orientou que a amostra a ser coletada fosse de todos os anatomopatológicos analisados pelo IPPF e não apenas de um dos hospitais como era a ideia original. Segundo ela, isso facilitaria o trabalho deles e ela poderia me fornecer em em pen drive todos os anátomos provenientes de prostatectomia radicais do instituto, no período em que eu havia determinado, que seria de 02 de Janeiro de 2007 a 31 de Dezembro de 2017.

Sendo assim, quando obtive o parecer favorável do CEP à execução do projeto, isso no mês de Julho de 2018, fui ao IPPF para a obtenção do pen drive com os dados. Porém, sob a alegação de que os anatomopatológicos eram documentos e, por isso, não poderiam ser fornecidos a terceiros, não consegui os anátomos em pen drive.

A solução oferecida foi que eu fosse ao instituto em um momento que algum computador estivesse livre para eu fazer a coleta. Em função da rotina de funcionamento do instituto, que funciona das 8 às 18h e tem todos os computadores ocupados nesse período, e do fato que eu precisaria da presença de um funcionário do instituto junto a mim no momento da coleta, foi-me concedido um sábado de manhã para a realização da coleta, porque assim não atrapalharia o funcionamento da rotina de trabalho do IPPF.

Portanto, no sábado, dia 18/08, no período das 8h ao meio-dia, realizei a coleta dos dados com o acompanhamento de um funcionário do instituto. Neste tempo coletei dados do período de 02 de Janeiro de 2015 até 31 de Maio de 2018. A coleta foi feita em uma tabela do programa Excel para posterior análise no PSPP. Como não teria mais tempo para coletar dados de um período maior, muito menos do período em que eu havia estipulado no projeto de pesquisa inicial, decidi utilizar essa amostra, que correspondeu a 297 anatomopatológico para análise e posterior confecção do artigo.

A partir de Setembro de 2018 foi realizado a análise dos dados e elaboração do artigo que foi entregue para correção no dia 08/10.

O artigo científico elaborado a partir do projeto de pesquisa foi escrito segundo as normas da Revista Brasileira de Cancerologia.

3. ARTIGO CIENTÍFICO

Associação Entre Escore de Gleason e Estadiamento, Margens Cirúrgicas Livres e Idade em Pacientes Com Adenocarcinoma de Próstata Submetidos À Prostatectomia Radical

Association Between Gleason Score and Staging, Free Surgical Margins, and Age in Patients With Prostate Adenocarcinoma Undergoing Radical Prostatectomy

Asociación entre Escala de Gleason y Estadiaje, márgenes quirúrgicos libres y edad en pacientes con adenocarcinoma de próstata sometidos a la Prostatectomía Radical

Adriana Schmidt¹, Nicolas Almeida Leal da Silva²

RESUMO

Introdução: O Câncer de próstata é uma das neoplasias malignas mais frequentes em homens, mais comum entre a sexta e a oitava décadas de vida e é a segunda causa de morte por câncer no sexo masculino. O escore de Gleason representa o fator prognóstico mais importante na avaliação desses tumores. Outras características histopatológicas do tumor, como invasão angiolinfática ou extraprostática, estadiamento e margens cirúrgicas livres podem também ser correlacionadas com o prognóstico da doença. Portanto, definir quais fatores prognósticos são capazes de estabelecer tempo de sobrevida livre de doença e/ou um melhor prognóstico facilita a tomada de decisão sobre quais tratamentos poderão ser usados para cada paciente. **Objetivos:** Avaliar a associação entre o escore de Gleason e fatores prognósticos, como estadiamento, margens cirúrgicas livres, invasão angiolinfática, extensão extraprostática e idade em casos de adenocarcinoma prostático em pacientes submetidos a prostatectomia radical. **Material e método:** O estudo avaliou 297 laudos de prostatectomia radical do Instituto de Patologia de Passo Fundo entre 01 de Janeiro/15 a 31 de Maio/18. Dos anatomopatológicos foram extraídos dados referentes a idade, lateralidade, EG, presença de invasão angiolinfática, perineural e extraprostática. Foi usado o programa PSPP para análise dos dados e o qui-quadrado para verificação da associação entre as variáveis, considerando um nível de significância menor que 5%. **Resultados:** A idade média correspondeu a 65,01 anos. Observou-se a predominância do Escore de Gleason 7 (3+4) (144 casos/48,48%), de bilateralidade (248 casos/83,50%) e do estadio T2c (172 casos/57,91%). Margens cirúrgicas livres foi a mais frequente (180 casos/60,61%), assim como ausência de invasão extraprostática (230 casos/77,44%). O EG teve associação significativa, $p<0,001$, à margens cirúrgicas, à invasão angiolinfática, perineural e extraprostática e ao estadiamento. Também houve associação entre idade e EG ($p=0,022$). Houve associação significativa entre idade e invasão extraprostática ($p=0,01$) e entre idade e margens cirúrgicas ($p=0,009$). Entre idade e as demais variáveis analisadas não houve associação significativa. **Conclusão:** No adenocarcinoma prostático, o escore de Gleason representa um dos principais fatores histológicos descritos, apresentando relação significativa com outros critérios anatomopatológicos, como extensão extraprostática, invasão perineural e angiolinfática e estadiamento.

PALAVRAS CHAVE: Escore de Gleason, estadiamento, margens cirúrgicas livres, idade, adenocarcinoma de próstata

-
1. Acadêmica do 11º semestre do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)
 2. Médico Urologista do SAU – Serviço Avançado de Urologia,/Docente do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS/ Preceptor da residência médica de cirurgia geral HCPF/UFFS

Endereço para correspondência: Travessa Reinaldo Matte, 120. Bairro Vera Cruz – CEP 99010-310/Passo Fundo/RS – adrianaschmidt@gmail.com

INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma de próstata é sinônimo de câncer de próstata (CaP) devido a sua predominância (mais de 95% dos casos), e representa um problema de saúde pública. O CaP é uma das neoplasias malignas mais frequentes em homens, perde apenas para o câncer de pele não melanoma; é mais comum entre a sexta e a oitava décadas de vida e é a segunda causa de morte por câncer no sexo masculino. Sua frequência é maior em países desenvolvidos, com aproximadamente 70% dos casos diagnosticados em regiões mais desenvolvidas. Isso talvez se justifique pelo estilo de vida da população ou porque nesses países a expectativa de vida é mais alta ou ainda pelo maior emprego do rastreamento nessas regiões, proporcionando o diagnóstico de um maior número de casos. Na Europa, a incidência é de 124 casos/1000 homens¹. Nos Estados Unidos, segundo estimativas do National Cancer Institute, eram esperados 161.360 novos casos e 26.730 mortes por CaP em 2017, representando 28% dos cânceres no homem². Para o Brasil, para cada ano do biênio 2018-2019, estimam-se 68.220 casos novos de câncer de próstata, o que corresponde a um risco estimado de 66,12 casos novos a cada 100 mil homens. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de próstata é o mais incidente entre os homens em todas as Regiões do país³. O aumento da expectativa de vida, a evolução dos métodos diagnósticos, principalmente pelo rastreamento por meio do teste do antígeno prostático específico (PSA) sérico e toque retal e a melhoria na qualidade dos sistemas de informação, podem explicar o crescimento das taxas de incidência ao longo dos anos no país⁴.

Os maiores fatores de risco identificados para o câncer de próstata são: idade, história familiar de câncer e etnia/cor da pele. Desses, a idade é o único fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento do câncer de próstata. A maioria dos cânceres de

próstata é diagnosticada em homens acima dos 65 anos. Com o aumento da expectativa de vida mundial, é esperado que o número de casos novos de câncer de próstata aumente⁵.

A sobrevida livre da doença depende de alguns fatores prognósticos, como a extensão da patologia no momento do diagnóstico, que pode ser avaliada pelo estadiamento do tumor nesta fase. Para o estadiamento patológico utiliza-se a classificação TNM (T: tumor, N: linfonodos comprometidos, M: metástase), sendo feita analisando dados do anatomopatológico. Quanto mais precoce for o diagnóstico e menos extenso o tumor se apresentar, confinados à próstata por exemplo, tanto melhor será o prognóstico.

Outros fatores prognósticos são lateralidade da lesão (uni ou bilateral), presença de invasão neoplásica capsular, angiolinfática e extra prostática, margens cirúrgicas livres ou comprometidas e presença de metástases em linfonodos regionais ou a distância, antígeno sérico da próstata específico (PSA) e o escore de Gleason. Os dois últimos mais o estadiamento TNM são parâmetros prognósticos bem estabelecidos que prevêem o resultado clínico dos pacientes. O sistema de graduação de Gleason tem se mostrado como uma importante ferramenta para prever a evolução dos pacientes com neoplasia de próstata. Por exemplo, escores de Gleason altos estão associados com maiores taxas de recorrência bioquímica e mortes por câncer de próstata⁵.

Na peça de prostatectomia radical, o escore de Gleason (EG) é o fator prognóstico isolado mais relevante, é um preditor bem estabelecido do comportamento clínico e da resposta à terapêutica e um importante parâmetro patológico para a estratificação de risco e à tomada de decisão terapêutica em pacientes com câncer de próstata⁶. O sistema de Gleason tem vários princípios básicos. Classificam-se os padrões histológicos de acordo com a extensão de diferenciação

glandular e o padrão de crescimento no estroma prostático. O EG refere-se ao padrão arquitetural da neoplasia de próstata, sendo obtido através da soma das graduações de Gleason mais abundantes na amostra e é dividida em 5 graus, sendo que 1 é bem diferenciado e 5 é pobremente diferenciado. Já está definido que Escores de Gleason com valores de 8 a 10 têm mais chance de recorrência após tratamento primário, assim como maior letalidade. Já valores de 2 a 6 estão relacionados a um melhor prognóstico. O Gleason 7 compreende um grupo heterogêneo, pois, quando decorre de 4 + 3, associa-se ao grupo de Escore de Gleason mais alto e, quando decorre de 3 + 4, ao grupo de EG mais baixo⁷.

Após o diagnóstico do CaP avalia-se a gravidade e a extensão da doença através do estadiamento, que identifica se o tumor está confinado à glândula prostática ou se já ultrapassou os seus limites, se estendendo para cápsula e vesículas, ou apresentando metástases em linfonodos e à distância, usualmente os ossos. Uma vez que todos os tratamentos com intenção curativa estão relacionados com complicações importantes, é fundamental selecionar os casos que tenham chance de cura, ou seja, aqueles com tumor restrito à próstata⁸.

O estadiamento patológico é realizado analisando a lateralidade da lesão, extensão extracapsular, invasão angiolinfática e extensão extraprostática. Pacientes com estadiamento patológico T3a (invasão da cápsula prostática) e T3b (invasão de vesículas seminais) apresentam um maior risco de recidiva da doença. O estadiamento T2a (tumor envolvendo até metade de um dos lobos da próstata) apresenta bom prognóstico; para o T2b (tumor envolvendo mais da metade de um dos lobos) e T2c (tumor envolvendo os dois lobos prostáticos) o prognóstico é mais reservado⁸.

Além disso, invasão de vesícula seminal, presença de margens cirúrgicas comprometidas

e acometimento linfonodal no câncer de próstata são considerados fatores de mau prognóstico. Presença de metástase linfonodal e invasão de vesícula seminal tem sido associadas a maiores chance de recidiva bioquímica de PSA e menor sobrevida. A presença de margens cirúrgicas comprometidas está relacionada a escores de Gleason mais elevados.

Portanto definir quais os fatores prognósticos são capazes de estabelecer tempo de sobrevida livre de doença e/ou um melhor prognóstico em casos de CaP facilita a tomada de decisão sobre quais tratamentos poderão ser usados para cada paciente, ou seja, permite ao médico estabelecer a conduta que poderá trazer mais benefício aos pacientes com CaP.

Assim, o objetivo deste estudo foi identificar a associação do escore de Gleason com fatores prognósticos como idade, margens cirúrgicas livres e estadiamento patológico em pacientes com adenocarcinoma de próstata. Foram analisados 297 anatomopatológicos de peças provenientes de prostatectomia radical analisados pelo Instituto de Patologia de Passo Fundo.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, abrangendo todo os casos de adenocarcinoma de próstata submetidos a prostatectomia radical em hospitais de Passo Fundo e avaliados pelo Instituto de Patologia do mesmo município, durante o período de 02 de Janeiro de 2015 a 31 de Maio de 2018.

Foram incluídos todos os anatomopatológicos de pacientes com adenocarcinoma de próstata submetidos à prostatectomia radical, de qualquer idade, com escore de Gleason acima de 6 (3+3) (quando o escore de Gleason primário ou secundário for igual a 2 esse não representa um tecido cancerígeno e sim uma proliferação atípica) e com os laudos completos com todas as

informações. Dessa forma, foram analisados os laudos de 297 pacientes.

Vale ressaltar que não houve entrevista direta com os pacientes, prezando o anonimato e a confidencialidade das informações coletadas.

A pesquisa foi desenvolvida de acordo com as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, sendo submetida à apreciação para aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFFS, sendo os dados coletados após a obtenção do consentimento para sua realização.

Todas as informações foram coletadas e armazenadas em um arquivo do programa Microsoft Excel. A consistência dos dados foi verificada através de dupla digitação, e os valores válidos para cada variável foram previamente estabelecidos. Foram coletados dos exames de anatomopatológicos das peças cirúrgicas coletou-se os seguintes dados: idade, escore de Gleason, lateralidade da lesão, identificação do comprometimento das margens cirúrgicas, invasão angiolinfática, perineural e de vesícula seminal e extensão extraprostática. O estadiamento foi feito a partir dos dados coletados.

A análise deste estudo foi feita utilizando o programa computacional GNU PSPP versão 1.0.1, e compreendeu distribuição absoluta e relativa de frequência e análise de associação por meio do teste Qui-quadrado de Pearson. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

Foram avaliados 297 anatomopatológicos provenientes de prostatectomia radical de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata. A idade média correspondeu a 65,01 anos (variando de 47 a 94 anos). Observou-se a predominância do Escore de Gleason 7 (3+4) (144 casos – 48,48%), de bilateralidade (248 casos – 83,50%) e do estadiamento T2c (172 casos – 57,91%). Margens cirúrgicas livres foi a mais frequente (180 casos – 60,61%), assim como ausência de invasão extraprostática (230 casos – 77,44%) e ausência de invasão angiolinfática (259 casos – 87,21%). O escore de Gleason teve associação significativa à margens cirúrgicas ($p < 0,001$), à invasão angiolinfática ($p < 0,001$), à invasão perineural ($p < 0,001$), à extensão extraprostática ($p < 0,001$) e ao estadiamento ($p < 0,001$), em relação à idade também houve associação ($p = 0,022$). Foi encontrada associação significativa entre idade e invasão extraprostática ($p = 0,01$) e entre idade e margens cirúrgicas ($p = 0,009$). Entre idade e as demais variáveis analisadas não houve associação significativa. Entre idade e lateralidade da lesão P foi igual a 0,114; com invasão angiolinfática P igual a 0,420 e idade e estadiamento foi encontrado um P de 0,076. As tabelas a seguir mostram as associações com mais detalhes.

Tabela 1. Caracterização de uma amostra de anatomopatológicos de adenocarcinoma de próstata provenientes de prostatectomia radical em Instituto de patologia de Passo Fundo, RS (n = 297).

VARIÁVEIS	N	%
ESCORE DE GLEASON		
6 (3+3)	85	28,62
7 (3+4)	144	48,48
7 (4+3)	42	14,14
8 (4+4)	5	1,68
9 (4+5)	20	6,73
9 (5+4)	1	0,35
MARGENS CIRÚRGICAS LIVRES		
Sim	180	60,61
Não	117	39,39
LATERALIDADE DA LESÃO		
Unilateral	49	16,50
Bilateral	248	83,50
INVASÃO ANGIOLINFÁTICA		
Sim	38	12,79
Não	259	87,21
INVASÃO PERINEURAL		
Sim	237	79,80
Não	60	20,20
INVASÃO EXTRAPROSTÁTICA		
Sim	67	22,56
Não	230	77,44
ESTADIAMENTO		
T2a	22	7,41
T2b	25	8,42
T2c	172	57,91
T3a	11	3,70
T3b	67	22,56
IDADE		
≤ 60	82	27,61
61-69	130	43,77
≥ 70	85	28,62

Tabela 2: Associação entre variáveis de uma amostra de anatomopatológicos de adenocarcinoma de próstata oriundos de prostatectomia radical (n = 297).

VARIÁVEIS							
ESCORE DE GLEASON	INVASÃO ANGIOLINFÁTICA		INVASÃO EXTRAPROSTÁTICA		INVASÃO PERINEURAL		P*
	SIM n (%)	NÃO n(%)	SIM n(%)	NÃO n(%)	SIM n(%)	NÃO n(%)	<0,001
6 (3+3)	0 (0)	85 (28,62)	1 (0,34)	84 (28,28)	44 (14,81)	41 (13,80)	
7 (3+4)	6 (2,02)	138(46,46)	28 (9,48)	116 (39,06)	128 (43,10)	16 (5,39)	
7 (4+3)	14 (4,71)	28 (9,43)	19 (6,40)	23 (7,74)	40 (13,47)	2 (0,67)	
8 (4+4)	2 (0,67)	3 (1,01)	5 (1,68)	0 (0)	5 (1,68)	0 (0)	
9 (4+5)	15 (5,05)	5(1,68)	13 (4,38)	7 (2,36)	19 (6,40)	1 (0,34)	
9 (5+4)	1 (0,34)	0 (0)	1 (0,34)	0 (0)	1 (0,34)	0 (0)	

*Teste Qui-quadrado

Tabela 3: Associação entre Escore de Gleason e Idade e Margens cirúrgicas livres (n = 297).

VARIÁVEIS							
ESCORE DE GLEASON	IDADE (ANOS)			P*	MARGENS CIRÚRGICAS LIVRES		
	≤ 60 n (%)	61-69 n (%)	≥ 70 n (%)		SIM n (%)	NÃO n (%)	P*
6 (3+3)	32 (10,77)	33 (11,11)	20 (6,73)	0,022	71 (23,91)	14 (4,71)	<0,001
7 (3+4)	34 (11,45)	72 (24,24)	38 (12,79)		85 (28,62)	59 (19,87)	
7 (4+3)	12 (4,04)	17 (5,72)	13 (4,38)		18 (6,06)	24 (8,08)	
8 (4+4)	0 (0)	1 (0,34)	4 (1,35)		1 (0,34)	4 (1,35)	
9 (4+5)	3 (1,01)	7 (2,36)	10 (3,37)		5 (1,68)	15 (5,05)	
9 (5+4)	1 (0,34)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	1 (0,34)	

*Teste Qui-quadrado

Tabela 4: Associação entre escore de Gleason e Estadiamento (n = 297)

VARIÁVEIS						
ESCORE DE GLEASON	ESTADIAMENTO					P
	T2a n (%)	T2b n (%)	T2c n (%)	T3a n (%)	T3b n (%)	
6 (3+3)	18 (6,06)	7 (2,36)	59 (19,87)	0 (0)	1 (0,34)	< 0,001
7 (3+4)	4 (1,35)	14 (4,71)	94 (31,65)	4 (1,35)	28 (9,43)	
7 (4+3)	0 (0)	4 (1,35)	15 (5,05)	4 (1,35)	19 (6,40)	
8 (4+4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (1,68)	
9 (4+5)	0 (0)	0 (0)	4 (1,35)	3 (1,01)	13 (4,38)	
9 (5+4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,43)	

*Teste Qui-quadrado

Tabela 5: Relação entre idade, extensão extraprostática e margens cirúrgicas livres (n = 297)

VARIÁVEIS								
IDADE (ANOS)	EXTENSÃO EXTRAPROSTÁTICA		P*	MARGENS CIRÚRGICAS LIVRES				P*
	SIM	NÃO		SIM	NÃO	SIM	NÃO	
≤ 60	9 (3,03)	73 (24,58)	0,01	56 (18,86)	26 (8,75)	0,009		
61 – 69	33 (11,11)	97 (32,66)		84 (28,28)	46 (15,49)			
≥ 70	25 (8,42)	60 (20,20)		40 (13,47)	45 (15,15)			

*Teste Qui-quadrado

DISCUSSÃO

O prognóstico no CaP está relacionado com o estágio da doença ao diagnóstico, o tipo de câncer (existem alguns tipos mais agressivos que outros) e o estado geral do paciente. No câncer prostático outros fatores são de

fundamental importância no prognóstico da doença, como o estadiamento, o escore de Gleason, a idade e o antígeno prostático específico (PSA) sérico⁹.

O estadiamento do CaP constitui fase obrigatória para o planejamento terapêutico e

avaliação do prognóstico. A associação do toque retal, PSA sérico, escore de Gleason (biópsia) e exames de imagem mostra-se efetiva em prever o estadiamento patológico final e deve ser realizado rotineiramente.

Uma associação significativa entre o estadiamento e o grau de Gleason foi determinada na atual casuística. Na maior parte dos casos, os tumores foram classificados como T2c (57,91%) e T3b (22,56%). Sendo o escore de Gleason 7 (3+4) o mais comum, representando 48,48% da amostra, destes, 65,28% foram classificados como T2c. Foi constatado nesse estudo que quanto maior o valor do escore de Gleason pior é o estadiamento.

A positividade de margens cirúrgicas é um preditor independente de recorrência bioquímica e local assim como de doença sistêmica. O acometimento multifocal resulta em um risco maior de progressão quando comparado a margens solitárias. A margem cirúrgica extensamente positiva está associada a pior prognóstico em relação àquela apenas focalmente acometida.¹⁰ Em nosso estudo,

CONCLUSÃO

O presente estudo sugere a associação entre o escore de Gleason ao estadiamento, à idade, a margens cirúrgicas e, também, à presença de invasão neoplásica angiolinfática e extensão extraprostática. O escore de Gleason parece ser um fator histopatológico associado ao tamanho e/ou à extensão tumoral, assim como ao potencial de envolvimento extraprostático.

A presença de doença extraprostática (invasão da cápsula ou das vesículas seminais), além de margens cirúrgicas positivas, relacionou-se com um maior valor de Gleason. Variáveis anatomopatológicas como invasão angiolinfática ou perineural, além da presença de linfonodos comprometidos na peça

60,61% da amostra apresentou margens cirúrgicas livres e evidenciou que quanto maior o valor do escore de Gleason maior foi o comprometimento das margens, como mostrado na Tabela 4. Assim como quanto maior o estadiamento maior o comprometimento das margens, como mostrado na Tabela 3, e consequentemente maior o Gleason.

A presença de invasão neoplásica angiolinfática, em geral, está relacionada com o potencial de metástases e com neoplasias de pior prognóstico, sendo encontrada em 12,79% das amostras de nosso estudo. A presença de invasão neoplásica angiolinfática está associada ao tempo de sobrevida livre de doença. Nosso estudo encontrou a associação entre a presença de invasão neoplásica angiolinfática e o escore de Gleason ($p < 0,001$) e a extensão neoplásica extraprostática ($p < 0,001$)¹¹.

As características clínicas e associações de nosso estudo são comparáveis a de outros estudos semelhante.

cirúrgica, se relacionaram com maior escore de Gleason.

O escore de Gleason corresponde a um dado fundamental na avaliação do adenocarcinoma prostático, e nosso estudo estabeleceu uma relação significativa desse grau histológico com outras características morfológicas.

Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. Globocan 2008 V1.2, Cancer incidence and mortality worldwide: Iarc Cancerbase. No. 10. Lyon, France: International Agency For Research On Cancer; 2010;
2. Siegel RL, Miller KD E Jemal A (2017), Cancer Statistics, 2017. Ca: Cancer Journal for clinicians, 67: 7-30. Doi: 10.3322 / Caac.21387;
3. Instituto Nacional Do Câncer (Inca - Brasil). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017
4. Instituto Nacional Do Câncer (Inca - Brasil). ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; organização Mario Jorge Sobreira da Silva. – 4. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: Inca, 2018.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, *et al.* (2017) Seer Cancer Statistics Review, 1975-2014. National Cancer Institute, Bethesda, MD.
6. Helpap B, Ringli D, Tonhauser J, Poser I, Breul J, Gevensleben H, Seifert H. The significance of accurate determination of Gleason score for therapeutic options and prognosis of prostate cancer. *Pathol. Oncol. Res.* 2015.
7. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW And Epstein JI (2013), Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *Bju Int*, 111: 753–760.
8. Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB; Egevad LL. The 2005 International Society Of Urological Pathology (Isup) Consensus Conference On Gleason Grading Of Prostatic Carcinoma. *The American Journal Of Surgical Pathology*. 2005;29(9):1228–42.
9. D'amico AV, Whittington R, Malkowicz SB *et al.* Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or External-Beam Radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:168-72.
10. Pompeo AL, Nardi AC *et al* (Eds). Recomendações em câncer de próstata. São Paulo, Sp. Sociedade Brasileira De Urologia. 1a. Edição. 2013.
11. Curto F *et al.* Nerve Sparing Laparoscopic Radical Prostatectomy: Our Technique. *Eur Urol*. 2006;49:344-52.
12. Kupelian PA, Katcher J, *et al.* Stage T1-2 Prostate Cancer: A multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, V.37, N.5, Mar 15, P.1043-52. 1997.
13. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Kwastf T, Van Der Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N. Eau Guidelines On Prostate Cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent- Update 2013. *European Urology* 65 (2014) 124–137
14. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Cornford P, Santis M. De, Henry A, Joniau S; Lam, T; Mason, Md; Matveev, V; Van Der Poel H, Van Der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T, Guidelines Associates: Van Den Bergh, Rcn; Van Den Broeck, T; Van Casteren, NJ; Everaerts, W; Marconi, L; Moldovan, P. Eau - Estro - Siog - Guidelines On Prostate Cancer. *European Association Of Urology*

2016. *Prostate Cancer - Update March 2016*.

15. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, *et al*. Prostate-Cancer Mortality At 11 Years Of Follow-Up, *N Engl J Med*, 2012, Vol. 366 (Pg. 981-990)
16. Jemal A *et al*. Annual Report To The Nation On The Status Of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. Journal Of The National Cancer Institute, Bethesda, V. 109, N. 9, 2017.
17. Stewart BW, Wild CP (Ed.). World Cancer Report: 2014. Lyon: Iarc, 2014.

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer is one of the most common malignancies in men, most common between the sixth and eighth decades of life, and is the second leading cause of cancer death in males. The Gleason score represents the most important prognostic factor in the evaluation of these tumors. Other histopathological characteristics of the tumor, such as angiolymphatic or extraprostatic invasion, staging and free surgical margins may also be correlated with the prognosis of the disease. Therefore, defining which prognostic factors are capable of establishing disease-free survival time and / or a better prognosis facilitates decision-making on which treatments may be used for each patient. **Objectives:** To evaluate the association between the Gleason score and prognostic factors, such as staging, free surgical margins, angiolymphatic invasion, extraprostatic extension and age in cases of prostatic adenocarcinoma in patients undergoing radical prostatectomy. **Material and method:** The study evaluated 297 radical prostatectomy reports from the Pathology Institute of Passo Fundo between January 1st / May 15th and May 31st. From the anatomopathological data were extracted data regarding age, laterality, Gleason Score, presence of angiolymphatic invasion, perineural and extraprostatic. The PSPP program was used for data analysis and the chi-square was used to verify the association between the variables, considering a level of significance lower than 5%. **Results:** The mean age was 65.01 years. The predominance of Gleason score 7 (3 + 4) (144 cases / 48.48%), bilaterality (248 cases / 83.50%) and stage T2c (172 cases / 57.91%) was predominant. Free surgical margins were the most frequent (180 cases / 60.61%), as well as absence of extraprostatic invasion (230 cases / 77.44%). Gleason Score had a significant association, $p < 0.001$, with surgical margins, angiolymphatic, perineural and extraprostatic invasion and staging. There was also an association between age and EG ($p = 0.022$). There was a significant association between age and extraprostatic invasion ($p = 0.01$) and between age and surgical margins ($p = 0.009$). Between age and the other variables analyzed there was no significant association. **Conclusion:** In prostatic adenocarcinoma, the Gleason score represents one of the main histological factors described, presenting a significant relation with other anatomopathological criteria, such as extraprostatic extension, perineural and angiolymphatic invasion and staging.

Keyword: Gleason score, staging, age, free surgical margins, prostate adenocarcinoma

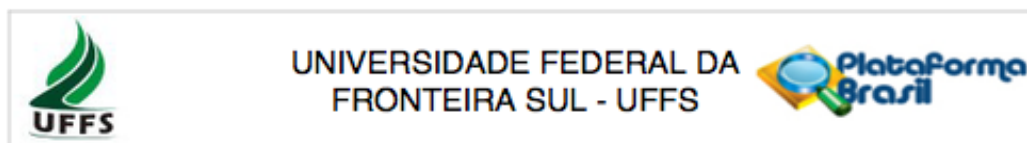
RESUMEN

Introducción: El cáncer de próstata es una de las neoplasias malignas más frecuentes en hombres, más común entre la sexta y la octava décadas de vida y es la segunda causa de muerte por cáncer en el sexo masculino. La puntuación de Gleason representa el factor pronóstico más importante en la evaluación de estos tumores. Otras características histopatológicas del tumor, como invasión angiolinfática o extraprostática, estadificación y márgenes quirúrgicos libres también pueden correlacionarse con el pronóstico de la enfermedad. Por lo tanto, definir qué factores pronósticos son capaces de establecer tiempo de supervivencia libre de enfermedad y / o un mejor pronóstico facilita la toma de decisión sobre qué tratamientos se pueden utilizar para cada paciente. **Objetivos:** Evaluar la asociación entre la puntuación de Gleason y factores pronósticos, como estadificación, márgenes quirúrgicos libres, invasión angiolinfática, extensión extraprostática y edad en casos de adenocarcinoma prostático en pacientes sometidos a prostatectomía radical. **Material y método:** El estudio evaluó 297 laudos de prostatectomía radical del Instituto de Patología de Paso Fundo entre el 1 de enero / 15 al 31 de mayo / 18. De los anatomopatológicos fueron extraídos datos referentes a edad, lateralidad, puntuación de gleason, presencia de invasión angiolinfática, perineural y extraprostática. Se utilizó el programa PSPP para análisis de los datos y el chi-cuadrado para verificación de la asociación entre las variables, considerando un nivel de significancia menor que el 5%. **Resultados:** La edad media correspondió a 65,01 años. Se observó la predominancia de la puntuación de Gleason 7 (3 + 4) (144 casos / 48,48%), de bilateralidad (248 casos / 83,50%) y del estadio T2c (172 casos / 57,91%). Los márgenes quirúrgicos libres fueron la más frecuente (180 casos / 60,61%), así como ausencia de invasión extraprostática (230 casos / 77,44%). El EG tuvo una asociación significativa, $p < 0,001$, a los márgenes quirúrgicos, a la invasión angiolinfática, perineural y extraprostática ya la estadificación. También hubo asociación entre edad y EG ($p = 0,022$). Se observó una asociación significativa entre edad e invasión extraprostática ($p = 0,01$) y entre edad y márgenes quirúrgicos ($p = 0,009$). Entre edad y las demás variables analizadas no hubo asociación significativa. **Conclusión:** En el adenocarcinoma prostático, la puntuación de Gleason representa uno de los principales factores histológicos descritos, presentando una relación significativa con otros criterios anatomopatológicos, como extensión extraprostática, invasión perineural y angiolinfática y estadificación.

Palabras clave: puntuación de Gleason, márgenes quirúrgicos libres, edad

4. ANEXOS

4.1 ANEXO 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE ESCORE DE GLEASON E ESTADIAMENTO, MARGENS CIRÚRGICAS LIVRES E IDADE EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA SUBMETIDOS À PROSTATECTOMIA RADICAL

Pesquisador: NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 89182718.8.0000.5564

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.877.047

Apresentação do Projeto:

Trata-se de apresentação de emenda a protocolo previamente aprovado pelo CEP.

Objetivo da Pesquisa:

Apresentar emenda ao CEP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não haverá modificações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Houve um erro na emissão do parecer consubstanciado de aprovação do protocolo, pois os 'comentários finais a critério do CEP' indicavam pendência ad referendum, enquanto a situação do parecer figurava como aprovado. O protocolo foi aprovado pelo CEP, porém os 'comentários finais' não foram alterados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não haverá modificações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há impedimentos éticos ao desenvolvimento do estudo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado (a) Pesquisador(a)

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 2.877.047

A partir desse momento o CEP passa a ser corresponsável, em termos éticos, do seu projeto de pesquisa – vide artigo X.3.9. da Resolução 466 de 12/12/2012.

Fique atento(a) para as suas obrigações junto a este CEP ao longo da realização da sua pesquisa. Tenha em mente a Resolução CNS 466 de 12/12/2012, a Norma Operacional CNS 001/2013 e o Capítulo III da Resolução CNS 251/1997. A página do CEP/UFFS apresenta alguns pontos no documento “Deveres do Pesquisador”.

Lembre-se que:

1. No prazo máximo de 6 meses, a contar da emissão deste parecer consubstanciado, deverá ser enviado um relatório parcial a este CEP (via NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil) referindo em que fase do projeto a pesquisa se encontra. Veja modelo na página do CEP/UFFS. Um novo relatório parcial deverá ser enviado a cada 6 meses, até que seja enviado o relatório final.
2. Qualquer alteração que ocorra no decorrer da execução do seu projeto e que não tenha sido prevista deve ser imediatamente comunicada ao CEP por meio de EMENDA, na Plataforma Brasil. O não cumprimento desta determinação acarretará na suspensão ética do seu projeto.
3. Ao final da pesquisa deverá ser encaminhado o relatório final por meio de NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil. Deverá ser anexado comprovação de publicização dos resultados. Veja modelo na página do CEP/UFFS.

Em caso de dúvida:

Contate o CEP/UFFS: (49) 2049-3745 (8:00 às 12:00 e 14:00 às 17:00) ou cep.uffs@uffs.edu.br;

Contate a Plataforma Brasil pelo telefone 136, opção 8 e opção 9, solicitando ao atendente suporte Plataforma Brasil das 08h às 20h, de segunda a sexta;

Contate a “central de suporte” da Plataforma Brasil, clicando no ícone no canto superior direito da página eletrônica da Plataforma Brasil. O atendimento é online.

Boa pesquisa!

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_118299_3_E1.pdf	19/07/2018 17:58:28		Acelto

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural CEP: 89.815-899
UF: SC Município: CHAPECÓ
Telefone: (49)2049-3745 E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 2.877.047

Outros	Carta_Resposta_pendencias.docx	30/05/2018 19:48:54	NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA	Aceito
Outros	Solicit_de_dispensa_de_TCLE.docx	30/05/2018 19:46:22	NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_de_utiliz_de_d ados_TCUD.docx	30/05/2018 19:28:48	NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declara_pesqui_UFFS.docx	30/05/2018 19:17:28	NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TCC.docx	27/04/2018 19:36:31	NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo.pdf	27/04/2018 19:34:42	NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_plataforma.pdf	27/04/2018 19:30:20	NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CHAPECO, 05 de Setembro de 2018

Assinado por:

Valéria Silvana Faganello Madureira
(Coordenador)

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

4.2 ANEXO 2

Ministério da Educação
Universidade Federal da Fronteira Sul
Campus Passo Fundo, RS
Curso de Graduação em Medicina



TERMO DE CIÊNCIA DO VOLUME FINAL DO TCC

Eu, professor(a) Nicolas Almeida Leal da Silva, declaro ter conferido as correções realizadas no artigo científico, conforme sugestão da Comissão Examinadora. Declaro também que estou ciente do conteúdo que compõe o volume final do TCC do Acadêmico Adriana Schmidt.

Por ser verdade, firmo o presente documento.

Passo Fundo, 26 de novembro de 2018.

Assinatura do(a) Orientador(a)

4.3 ANEXO 3

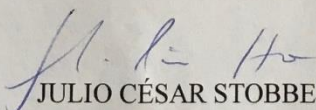


SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
CURSO DE MEDICINA
Rua Capitão Araújo, 20, Centro, CEP 99010-200, Passo Fundo-RS
(54) 3335-8512 medicina.pf@uffs.edu.br

DECLARAÇÃO

Passo Fundo, 20 de novembro de 2018

Declaro, para os devidos fins, que Cláudio Miguel Pinto Morales e Lieverson Augusto Guerra participaram da banca de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) da graduanda em Medicina **ADRIANA SCHMIDT**, intitulado “*Associação entre escore de Gleason e estadiamento, margens cirúrgicas livres e idade em pacientes com adenocarcinoma de próstata submetidos à prostatectomia radical*” produzido sob orientação do Prof^o Nicolas Almeida Leal Da Silva.


JULIO CÉSAR STOBBE
Coordenador do Curso de Medicina

JÚLIO CÉSAR STOBBE
SIAPE: 2058102
Coordenador do Curso de Medicina
Universidade Federal da Fronteira Sul-UFFS
Campus Passo Fundo-RS

